

最新数据重新评估前列腺特异性抗原筛查产生的远期效应

PSA 是过度诊断和过度治疗的典型？

▲《医师报》融媒体记者 秦苗 编译

近日,来自美国弗雷德·哈钦森癌症研究中心的研究者利用最新数据重新评估前列腺特异性抗原(PSA)筛查策略所导致的深远影响。研究提示,对于年龄较大的男性,有可能通过停止检测或降低检测频率,以及采用较保守的活检标准来改进对前列腺癌筛查的利弊权衡,该研究模型虽然尚未经证实,但这些策略有改进前列腺癌筛查的潜力;对于 PSA 水平较低的男性,有可能通过延长筛查间隔时间来改进对前列腺癌筛查的利弊权衡。

(N Engl J Med.6月18日在线版)

筛查益处不明确

PSA 于 20 世纪 90 年代初广泛应用后,随之导致诊断出的前列腺癌迅速增加,同时死亡率在接下来的 25 年降半。近 10 年,随着相关“利弊”的初步结果和专业学会反对声音,导致人们不再积极接受筛查的主要原因。虽然这并不能反映发生转移性前列腺癌患者数量的变化趋势,但有一些证据显示,2010 年前一直处于下降趋势的转移性前列腺癌发病率目前可能正在上升。PSA 筛查减少有很多原因,但部分原因似乎是对现有随机试验数据的错误解读,以及在评估利弊时缺乏对随访时间的关注,本文作者利用最新数据重新评估 PSA 筛查可能产生的远期效应。

目前,关于 PSA 筛查的主流观点是“有关 PSA 筛查的两项大型、随机、对照试验表明筛查的益处不明确或无益处”,作者认为这一观点是有问题的。



反对 PSA 筛查

4 月 16 日,来自波士顿公共卫生中心的一项综述显示,在 20 世纪七八十年代初,泌尿科医师为了治疗老年男性的良性前列腺肥大而实施的经尿道前列腺切除术(TURP)越来越多,送到病理科的前列腺切除标本也增多,偶然检出的前列腺癌也增多,因此被发现的前列腺癌的发病率逐渐上升。到 1986 年时,临床中有近一半前列腺癌是通过 TURP 检出。在老年男性这一死亡相对常见的年龄组中,前列腺癌诊断率的提高导致了更多的死亡被归因于前列腺癌。

作者认为,PSA 筛查是医疗领域中过度诊断和过度治疗的典型案例。作者将继续反对当前的 PSA 筛查,尤其是在这个以诊疗量为导向的医疗体系下。但是作者表示,他们的立场反映了一种价值判断,即少数人显著获益,而更多的人则承受了不必要的活检、手术和经济压力。

PSA 筛查有待商榷

PLCO 筛查试验

PLCO 试验显示,筛查组癌症发病率增加,但在随访 13 年后,PSA 筛查没有使癌症特异性死亡率方面获益。该试验不能用于评估筛查相对于不筛查的效果,因为对照组中近 90% 的男性都接受过 PSA 检测。

ERSPC 筛查研究

ERSPC 研究最近一次更新的数据估计,在 16 年随访中,为了预防 1 例前列腺癌死亡,需要对 570 例 55 ~ 69 岁的男性进行筛查。考虑到前列腺癌的自然史,从随机分组算起的 16 年随访期可能不足以分析筛查在死亡率方面带来的获益,因为男性通常从 50 多岁时开始接受筛查,而前列腺癌死亡的中位年龄是 80 岁。这将对政策和患者决策具有指导意义的长期益处和临床试验中的短期结果混为一谈。在临床上检出前列腺癌并接受 21 年

随访的男性中,15 年后的前列腺癌死亡率是前 15 年的 3 倍。因此,筛查带来的长期绝对获益可能超过 ERSPC 研究在 16 年随访期间观察到的获益,因为前列腺癌死亡人数在不断增加。

作者指出,筛查的获益不能只用死亡率降低来衡量,还应该反映出因避免了晚期前列腺癌而带来的发病率降低。ERSPC 中 4 个研究中的相对短期(12 年)数据表明,筛查使转移性前列腺癌的绝对危险度降低了。

PROTECT 研究

该研究比较了主要为低风险的局部前列腺癌的监测、手术和放疗,结果也表明,采用确定性治疗时,患者在 10 年随访时前列腺癌转移有所减少。

鉴于筛查在肿瘤学上的益处,患者、医师和政策制定者需要权衡筛查的获益和危害。最大的危害可能是导致“过度检出”,以及与之之后的治疗相关的长期不良反应。虽然筛查必然与过度检出相关,但许多之后会出现临床表现的前列腺癌可能通过筛查更早发现。例如,在 ERSPC 中,16 年时,筛查组的前列腺癌累积发病率为 13.3%,对照组为 10.3%,而且筛查组与对照组相比,诊断出前列腺癌的相对危险度随着随访时间的延长而降低。因此,发病率的这一差异很可能代表了与筛查相关的过度检出的上限,因为随着随访时间的进一步延长,对照组发病率可能继续“赶上”筛查组。

许多决策者现在主张对 PSA 筛查进行“共同决策”,因此患者和医师必须清晰了解筛查的利弊得失。现有的前列腺癌筛查决策辅助工具(如美国预防服务工作组)和美国家庭医生学会开发的工具受限于依赖相对短期的随访(即 13 年)数据计算筛查带来的获益。这种对短期随访数据的依赖是基于一个未经证实的假设:筛查带来的额外获益不会在男性一生中持续增加。

作者采用正规的透明模型给出了关于 PSA 筛查所产生远期效应的模型。该模型预计,在美国,25 年时,为了预防 1 例前列腺癌死亡,需要另外诊断出 11 例前列腺癌。虽然在 ERSPC 研究中,16 年筛查期间诊断

出前列腺癌的男性的死亡率相对降幅可否保持仍不确定,但支持上述预测的其他假设都是保守假设。其他筛查计划的益处和危害大小可能不同,而来自随机试验的关于其他筛查计划的数据有限。我们相信,上述预测可以帮助我们更全面地了解 PSA 筛查的远期效应。

这些估计值未能反映一些重要的考虑因素。这些考虑因素包括因避免晚期前列腺癌而带来的获益,筛查和检测的相关费用,以及检出和诊断为癌症对患者生活质量的影响。在这些对生活质量担忧中,最主要的可能是通过筛查检出前列腺癌后,男性可能将接受治疗,而治疗可能对泌尿和性功能产生长期影响。

病例启示

免疫检查点抑制剂诱发的肺炎

血管活性肽代替激素可减少副作用

免疫检查点抑制剂已成为数种癌症的新治疗方案,但免疫相关不良事件可能限制其应用。在临床研究之外,在接受免疫检查点抑制剂治疗的患者中,肺炎的发生率高达 10% ~ 20%,这一并发症导致患者需要停药和接受免疫抑制治疗。

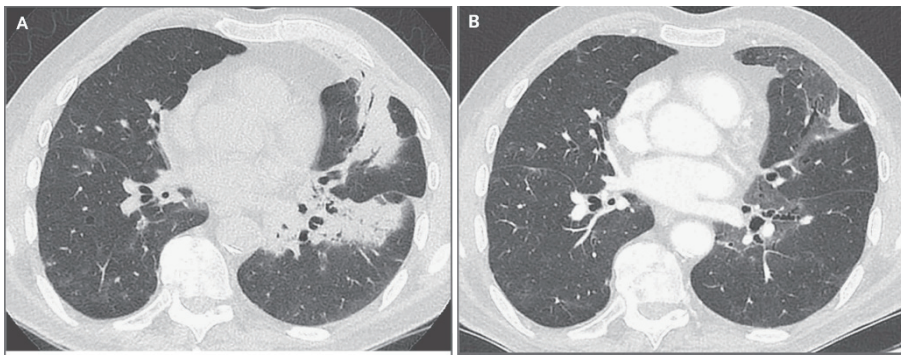


图 1. 血管活性肠肽治疗之前和治疗期间的放射学图像

图 1A 显示糖皮质激素治疗后的高分辨率计算机断层扫描(CT)轴向切片图像。图中可见广泛实变,这一观察结果与免疫检查点抑制剂相关肺炎相吻合。图 1B 显示血管活性肠肽吸入用药开始约 90 日后的高分辨率 CT 轴向切片图像,图中可见实变明显减少。

一例 68 岁男性因晚期黑色素瘤接受了帕博利珠单抗治疗,该患者虽然按照现行指南停药并接受了糖皮质激素治疗,但肺炎仍然复发。研究者采用问卷对患者的呼吸系统症状和全身症状进行了定量分析,结果发现,患者的总体健康和肺维度的数值降低。计算机断层扫描显示广泛实变(图 1A),这一观察结果与免疫检查点抑制剂相关肺炎复发相吻合。支气管肺泡灌洗(BAL)液的分析结果排除了感染,但显示淋巴细胞增多伴调节性 T 细胞减少,该情况与之前对免疫检查点抑制剂相关肺炎的描述相符。(N Engl J Med.6 月 25 日在线版)

作者开始使用合成血

管活性肠肽吸入剂进行治疗,剂量为每日 3 次,每次 70 μ g。使用该药物代替糖皮质激素,旨在避免与糖皮质激素相关的副作用和全身性免疫抑制。目前已证明血管活性肠肽可通过其 G 蛋白偶联受体(VPAC1 和 VPAC2)抑制效应 T 细胞和促进调节性 T 细胞,从而抑制 1 型辅助 T 细胞(Th1)的应答。将血管活性肠肽通过吸入用药治疗结节病时,它可增加肺泡调节性 T 细胞,减少促炎细胞因子,使患者临床症状改善。血管活性肠肽吸入用药使该患者肺部出现临床和影像学改善(图 1B)。BAL 液分析结果显示肺泡淋巴细胞增多的情况减轻,CD28 表达

减少,调节性 T 细胞增多。该药物在治疗过程中抑制了自发的和脂多糖诱导的肿瘤坏死因子释放,而肿瘤坏死因子释放反映了炎性肺泡环境。血管活性肠肽未伴有毒性作用,也未影响外周血淋巴细胞亚型。停药 8 周后,患者出现了未涉及肺部的全身性黑色素瘤进展。

本研究的结果支持将血管活性肠肽吸入用药作为局部治疗,用于减轻免疫检查点抑制剂相关肺炎患者的肺泡炎症。我们无法根据此病例确定这一疗法对肿瘤进展是否有影响。但应通过进一步研究来确定血管活性肠肽是否可以作为免疫检查点抑制剂相关肺炎的治疗方案。